

BUY(Initiate)

지트리비앤티(115450)

될 성부른 파이프라인은 데이터가 말해준다

• 현재주가(02/12) 27,400원 • 목표주가 50,000원

지트리비앤티는 안과 및 희귀질환 관련 신약개발 기업으로 3개의 자회사를 통해 개발을 진행하고 있다.

주력 파이프라인 안구건조증 치료제 RGN-259는 올해 초 시작될 것으로 예상되는 ARISE-3

(임상 3상)를 통해 FDA허가를 받을 가능성이 높아 보인다.

또한 기존 치료제 대비 다양한 기전을 가지고 있고, 부작용이 적어 시장성이 높을 것으로 판단된다.

여기에 수포성표피박리증, 교모세포종 등의 희귀질환 관련 파이프라인에 대한 임상도 진행 중임을

감안하면 현 주가는 저평가 국면이라 판단된다.



지트리비앤티(115450)



Stock Data

KOSDAQ (2/12)	730.58pt
시가총액(억원, 완전회식)	6,711억원
52주 주가동향	최고가 55,200 최저가 20,400
최고/최저가 대비 등락률	-50.36% 34.31%
수익률	절대 상대 1M 13.7% 6.8% 6M -11.0% -4.4% 1Y -30.0% -19.2%

Company Data

발행주식수(천주, 완전회식)	24,492천주
일평균 거래(3M)	231천주
외국인 지분율	6.72%
배당수익률(18.E)	0.00%
BPS(18.E)	3,305원
주요 주주	(주)유양디엔유 10.31%

Price Trend



매출액 및 영업이익 추정

IFRS 연결(억원)	2018E	2019E	2020E	2021E
매출액	464	797	822	1,442
영업이익	-30	25	31	414
증감률(%)	적지	흑전	21.0%	1258.5%
순이익(지배)	54	20	24	330
영업이익률(%)	-6.5	3.2	3.7	28.7
ROE(%)	8.3	2.3	2.7	30.8
PER(배)	122.2	317.8	264.9	19.3
PBR(배)	9.4	8.5	8.2	5.8

Compliance Notice

- 당사는 02월 12일 현재 '지트리비앤티' (115450) 발행주식을 1% 이상 보유하고 있지 않습니다.
- 당사는 동 자료를 기관투자가 또는 제3자에게 사전 제공한 사실이 없습니다.
- 동 자료의 금융투자분석서는 자료 작성일 현재 동 자료 상에 언급된 기업들의 금융투자상품 및 권리를 보유하고 있지 않습니다.
- 동 자료에 게시된 내용들은 본인의 의견을 정확하게 반영하고 있으며, 외부의 부당한 압력이나 간섭없이 작성되었음을 확인합니다.

Contents

Summary	3
> FDA 승인에 대한 기대감 높아질 것	3
> 수포성표피박리증, 교모세포종 희귀질환 파이프라인 보유	3
> 업사이드 여력 충분, 목표주가 50,000원	3
I. 기업 소개	4
> 안과 및 희귀질환 관련 신약개발 기업	4
II. 안구건조증 치료제 RGN-259	5
> 안구건조증에 대한 이해	5
> RGN-259를 주목하는 이유	8
> 안구건조증 치료제 시장 규모	16
III. 수포성표피박리증 치료제 RGN-137	17
> 수포성표피박리증에 대한 이해	17
> EB 치료제 가이드라인 변경	17
> RGN-137의 가치	19
> EB 치료제 경쟁사 현황	20
IV. 교모세포종 치료제 OKN-007	21
> 교모세포종에 대한 이해 및 개발현황	21
V. 추가 고려사항	23
> 희귀의약품으로 지정된 RGN-259, RGN-137, OKN-007	23
> PRV(Priority Review Vouchers) 획득 가능성	23
> 신경영양성각막염 파이프라인 가치 반영은 보류	24
> 별도기준 관리종목 지정 리스크 해소	25
> 대주주 (주)유양디엔유 리스크 감안할 필요	25
VI. Valuation	26
> 투자의견 BUY, 목표주가 50,000원	26

Summary

>>> FDA 승인에 대한 기대감 높아질 것

안구건조증 신약은 FDA 승인을 위해 Sign과 Symptom 두 가지 지표를 기준으로 임상이 진행된다. 지트리비앤티는 ARISE-1 및 ARISE-2의 두 차례 3상을 통해 Pooled 데이터 기준 Sign 지표에서 2주차(15일), 4주차(29일) 데이터 모두에서 통계적으로 유의미한 개선 값을 보인 바 있다. 반면 Symptom 지표에서는 2주차(15일) 데이터가 유의미한 개선 값을 보였으나, 4주차(29일) 데이터는 통계적 유의성을 입증하는데 실패했다. 이에 동사는 Sign과 Symptom 모두 2주차(15일) 데이터를 Primary Endpoint로 하는 ARISE-3 (3번째 3상) 프로토콜을 제출하였으며, 최근 FDA로부터 승인을 득했다. 즉, 이전의 임상에서 통계적 유의성을 입증한 2주차(15일) 데이터만을 평가지표로 설정한 것으로서 임상 성공의 가능성성이 높아진 것으로 판단된다. 이는 ARISE-3 임상이 FDA 허가로 이어질 개연성이 높음을 시사한다.

안구건조증 임상은 위약으로 일반 점안제를 사용하기 때문에 안구 건조감 측면에서 위약대비 통계적 유의성을 입증하기가 쉽지 않은 특성이 있다. 이에 FDA는 여러 차례의 임상을 통해 임상결과를 재현하도록 권고하고 있으며, 2016년 FDA의 승인을 받은 유일한 안구건조증 치료제 Xiidra 역시 3차례의 임상 3상을 통해 허가를 받은 바 있다. 지트리비앤티 역시 올해 3번째 3상인 ARISE-3를 진행하고 있으며, 이는 마지막 임상이라는 기대감이 형성되어 임상이 진행되는 올 한 해 동사 주가에 긍정적인 영향을 미칠 것으로 예상한다.

>>> 수포성표피박리증, 교모세포종 등 희귀질환 파이프라인 보유

지트리비앤티는 안구건조증 외에도 수포성표피박리증, 교모세포종 등의 희귀질환 파이프라인도 개발 중이다.

수포성표피박리증(EB)은 글로벌 시장 규모 1.4조원으로 추정되는 질환이다. 지트리비앤티의 EB 치료제인 RGN-137은 임상 2상을 완료했으나, 최근 임상에 대한 FDA의 가이드라인이 변경되어 이를 적용한 Open Study 임상을 진행 중에 있다. 연내 중간결과 확인 후 임상 3상을 진행할 예정이다. 교모세포종(GBM)은 글로벌 시장 규모 7천억원으로 추정되는 질환으로, 동사의 GBM 치료제 OKN-007은 Temodar과 병용투여 임상을 진행 중에 있으며, 단독 임상 2상, 경구형 개발 임상을 계획 중에 있다.

>>> 파이프라인 가치 고려 시 업사이드 여력 충분, 목표주가 50,000원

지트리비앤티의 2월 12일 기준 시가총액은 6,711억원으로 안구건조증 치료제를 개발하고 있는 국내 경쟁사 뿐만 아니라 희귀질환 파이프라인을 주력으로 개발하고 있는 다른 신약개발 기업 대비 낮은 수준이다. 1) 지트리비앤티의 안구건조증 치료제 FDA 허가 가능성이 높다는 점, 2) 2가지 희귀질환 파이프라인 임상이 긍정적으로 진행되고 있다는 점을 감안하면, 현재 주가 대비 충분히 업사이드가 있다고 판단된다. 키움증권은 지트리비앤티의 파이프라인 가치에 대한 분석을 통해, 지트리비앤티에 대해 BUY 투자의견과 목표주가 50,000원으로 커버리지를 개시한다.

I. 기업 소개

>>> 안과 및 희귀질환 관련 신약개발 기업

ARISE-3, RGN-137 Open Study, OKN-007 병용요법투여 등 여러 모멘텀 보유

지트리비앤티는 안과 및 희귀질환 관련 신약개발 기업으로 3개의 자회사를 통해 개발을 진행하고 있다. 동사의 자회사 및 개발 중인 치료제는 다음과 같다.

ReGenTree는 안구건조증(DES, Dry Eye Syndrom) 치료제 RGN-259를 개발하는 자회사로 안구건조증 임상 3상을 2차례 완료 (ARISE-2)했으며, 현재 ARISE-3에 대한 IND 승인을 마치고, 1Q19에 환자모집을 시작할 것으로 예상된다.

참고로 ReGenTree는 RegeneRX와 동사의 JV이며 현재 동사의 ReGenTree 지분율은 61.5%이나, 임상 진행 단계에 따라 동사의 ReGenTree 지분율이 확대되도록 계약이 체결되어 있다. (임상 3상 완료 시 65%, NDA 승인 시 75%)

Lenus Therapeutics는 수포성표피박리증(EB, Epidermolysis Bullosa) 치료제 RGN-137을 개발하는 자회사이다. 현재 RGN-137은 임상 2상이 완료된 상태이나, 이는 과거 FDA 개발가이드라인 기준으로 진행한 임상이기 때문에, 개발자에게 보다 유리한 신규 가이드라인 기준으로 Open Study를 진행 중에 있다. 대주주 (주)유양디앤유가 2018년 8월에 약 196억을 투자하여 지트리비앤티와 유양디앤유가 각각 지분율 50%씩 보유 중이며, Open Study 결과가 긍정적으로 도출된다면, 해당 투자금을 임상 3상에 사용할 예정이다.

Oblato는 교모세포종(GBM, Glioblastoma Multiforme) 뇌종종 치료제 OKN-007를 개발하는 자회사이다. 현재 OKN-007은 재발환자 18명 대상의 임상 1상이 완료된 상태이며, 해당 임상 결과를 2018년 11월 미국 중추신경항암제 신약개발 컨퍼런스에서 발표한 바 있다. 교모세포종 오리지널 치료제인 Merk의 Temodar과의 병용요법 임상이 Open Study로 진행 중에 있으며, 단독 임상 2상도 계획 중에 있다.

지트리비앤티 파이프라인 및 임상개발 현황

자회사/ 치료분야	파이프라인	적응증	Market	시판제품	비고
ReGenTree (안과)	RGN-259 (GBT-201)	Dry Eye Syndrome (DES, 안구건조증)	미국, 캐나다 및 아시아 태평양 28개국	·Restasis(Allergan) ·Xiidra(Shire)	·ARISE-1 완료 ·ARISE-2 완료 ·ARISE-3 준비중 ·Best in Class
		Neurotrophic Keratopathy (신경양성각막염, NK)	미국, 캐나다 및 아시아 태평양 28개국	·Oxervate(Dompé)	·SEER-1 진행 중
Lenus (소아피부과)	RGN-137 (GBT-101)	Epidermolysis Bullosa (수포성표피박리증, EB)	미국	·FDA 허가 제품 없음	·임상 2상 완료 ·Open Study 진행중 ·First in Class
Oblato (뇌종양)	OKN-007	Glioblastoma Multiforme (교모세포종, GBM)	글로벌	·Temodar(MSD) ·Avastin(Roche): off-label	·Temodar 병용요법 ·임상 2상 진행중 ·단독 임상 2상 준비중

자료: 지트리비앤티, 키움증권

II. 안구건조증 치료제 RGN-259

>>> 안구건조증에 대한 이해

안구건조증이란?

안구건조증(Dry Eye Syndrome, DES)은 눈물 결핍이나 과도한 눈물 증발로 인한 눈물막의 장애로 안구 표면의 손상을 가져와, 이에 따른 여러 증상이 발생하는 질병으로 안구건조감, 시력저하, 이물감, 작열감, 따가움 등을 초래하는 질환을 의미한다.

눈물막 구조와 분류별 안구건조증 주요 요인

안구건조증을 이해하기 위해선 눈물막의 구조에 대한 이해가 필요하다.

눈물막은 안구표면(각막, 결막)을 덮고 있으며, 점액층(mucin layer), 수성층(aqueous layer), 지방층(lipid layer)의 세 개의 층으로 구성되어 있다. 가장 아래층인 점액층은 결막 상피 표면을 덮고 있으며, 배상세포(슬잔세포)에 의해 생산된다. 수성층은 점액층 위에 존재하며, 눈물샘에서 생성된다. 마지막 지방층은 수성층을 덮음으로써 눈물의 증발을 막는 역할을 하며, 마이봄샘(Meibomian gland)에서 생성된다. 이때 여러 가지 요인에 의해 눈물샘에서 분비되는 수성층이 부족하거나, 마이봄샘에서 분비되는 지방층이 부족하여 눈물막이 빨리 증발하게 되면 안구건조증이 발생하게 된다.

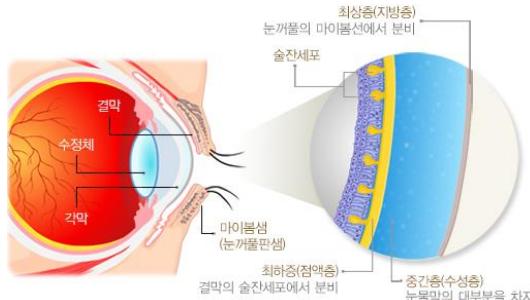
구체적으로 안구건조증의 분류와 요인을 살펴보면 다음과 같다.

안구건조증은 일반적으로 수성눈물 생성 부족에 의한 안구건조증(aqueous-deficient dry eye, ADDE)과 눈물막 증발 증가에 의한 안구건조증(evaporative dry eye, EDE)으로 나눠지며, 눈물막 증발 증가에 의한 안구건조증이 더 많은 것으로 알려져 있다.

수성눈물 생성 부족에 의한 안구건조증은 쇼그伦 증후군(SSDE)과 비쇼그伦 증후군(NSDE)이 주요 요인으로 알려져 있다. 쇼그伦 증후군이란 눈물샘과 침샘을 침범하는 자가면역질환으로, 눈물샘과 침샘에 활성화된 T세포가 침윤하여, 눈물과 침의 분비가 감소되는 질환이다. 비쇼그伦 증후군은 눈물샘의 기능을 저하시킨다는 점은 쇼그伦 증후군과 동일하나, 전신 자가면역질환이 배제된 경우이며 주로 노화에 의해 발생한다.

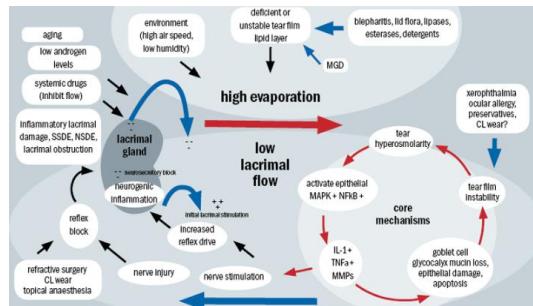
눈물막 증발 증가에 의한 안구건조증은 마이봄샘 기능장애, 눈꺼풀 형태의 장애, 눈깜빡임 횟수의 감소 등의 내부적 요인과 안구 표면질환, 콘택트렌즈 착용 등의 외부적 요인에 의해 발생한다.

눈물막의 구성



자료: 국민건강정보포털 의학정보

안구건조증 발생요인



자료: Optician

초기 안구건조증에 대한 정의

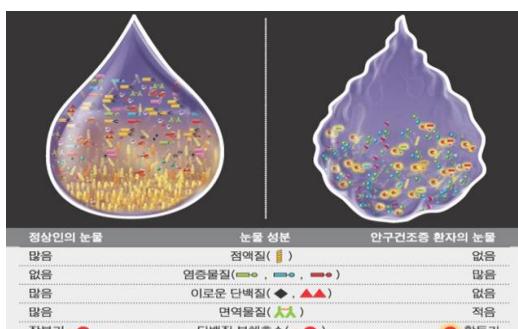
2007년 TFOS(Tear Film and Ocular Surface Society)의 DEWS(International Dry Eye-Workshop)에서 ‘안구건조증은 눈물과 안구 표면의 다인성 질병으로 안구 불편감, 시각장애, 눈물막 불안정, 안구 표면의 잠재적 손상을 유발하며, 이는 눈물막의 삼투압 증가와 안구 표면의 염증을 동반한다’고 정의하였다. 이를 바탕으로 진행된 연구과정에서 안구건조증이 여러 가지 염증반응에 의한 눈물막의 손상에도 기인한다는 것이 밝혀져, 항염 기전을 가진 Restasis, Xiidra 등이 안구건조증 치료제로 주로 사용되었다.

안구건조증 정의의 변화로 인한 새로운 치료제의 필요성

안구건조증의 정의는 관련 연구가 지속되고 질환에 대한 이해도가 높아지면서 계속해서 바뀌어 왔다. 가장 최근인 2017년 TFOS DEWS II에선 안구건조증을 ‘안구 표면의 다인성 질환으로, 눈물막의 항상성이 손상되며 동반되는 눈물막 불안전성과 삼투압 농도의 증가 그리고 안구 표면의 염증으로 인한 손상을 일으키는 질환’으로 정의했으며, 안구건조증 관리의 궁극적인 목표는 ‘안구건조증을 발생시키는 악순환을 깨뜨림으로써 손상된 안구 표면과 눈물막 항상성을 회복시키는 것’이라고 정의하였다. 이에 따라 항염 기전뿐 아니라, 손상된 안구 표면과 눈물막 항상성 회복까지 가능한 치료제의 필요성이 부각되었다.

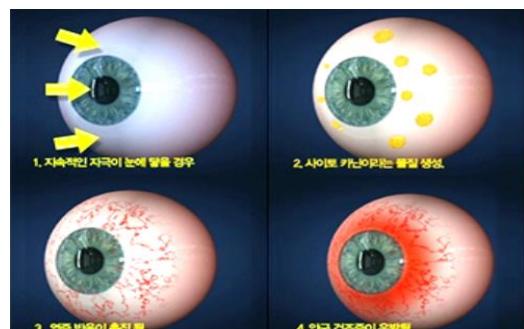
동사의 안구건조증 치료제 RGN-259의 성분인 Thymosin Beta4는 신체 내 존재하는 펩타이드로써 세포 이동 촉진을 통한 각막손상 재상피화, 세포 분화 촉진, 세포보호, 세포자연사감소, 항염, 항균 등의 작용기전을 가지고 있어 기존 치료제인 Restasis, Xiidra의 커버범위뿐 아니라, 안구 표면 조직 손상이나 눈물막 항상성 손상이 원인인 환자까지 포괄적으로 커버할 수 있을 것으로 기대된다. 즉, 다양한 안구건조증 발생의 원인에 기존 치료제 대비 보다 잘 대응할 수 있을 것으로 판단된다.

정상인과 안구건조증 환자의 눈물 성분



자료: 업계자료

염증에 의한 안구건조증 발생



자료: 업계자료

Restasis 작용기전

안구 표면의 염증은 주로 T림프구에 의해 매개된다. 염증반응에 의해 활성화된 T림프구는 더 많은 T림프구를 유도하고, IL-1, TNF- α 같은 각종 사이토카인과 신경전달물질을 분비하여 안구 표면 조직과 눈물샘을 직접적으로 손상시킴으로써 눈물 생성을 방해한다.

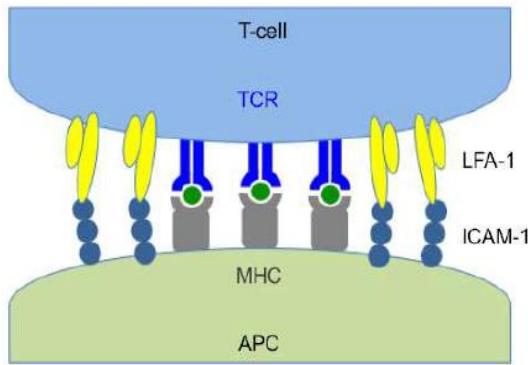
Restasis(Cyclosporine 0.05%)는 결막 조직 내 T림프구의 수를 감소시키고, 사이토카인 생성을 억제함으로써 안구 표면 조직과 눈물샘의 염증반응을 조절하고, 결막 배상세포의 수를 증가시켜 점성 단백질인 뮤신(mucine) 분비량 증가를 통해 각막을 보호함으로써 눈물 생성을 촉진하는 기전을 가지고 있다. 참고로 Cyclosporine은 본래 면역반응 및 염증반응에서 주로 T림프구를 억제시키는 면역억제제로써 류마티스성 관절염 등에 사용된다.

Xiidra 작용기전

LFA-1(Lymphocyte Function-associated Antigen-1, 림프구 기능 관련 항원-1)은 T림프구 표면에 존재하며, 항원제시세포(APC)에서 발현되어 있는 ICAM-1(intercellular adhesion molecule-1, 세포 간 접합분자-1)과 결합되어 있다. 안구건조증 환자의 경우 이 ICAM-1이 안구 표면 조직에서 과다 발현되는 특징을 보이는데, 이 때 LFA-1과 ICAM-1의 상호작용에 의해 T림프구와 관련된 사이토카인이 과다 분비되면서 염증반응이 발생하게 된다. 즉, LFA-1과 ICAM-1의 상호작용에 의해 면역 시냅스 형성이 촉진되어 염증반응이 발생하게 된다.

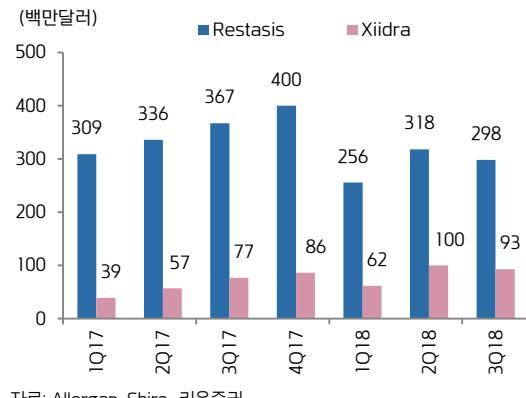
Xiidra는 LFA-1 길항제로서 LFA-1과 결합하여 LFA-1과 ICAM-1의 상호작용을 억제하여 염증반응이 줄어들게 하는 기전을 가지고 있다.

Xiidra 작용기전



자료: 업계자료

Restasis, Xiidra 분기별 매출액 추이



자료: Allergan, Shire, 키움증권

>>> RGN-259를 주목하는 이유

1. ARISE-3, 우려가 기대감으로

동사가 안구건조증 치료제 개발을 위해 3번의 임상 3상을 진행하는 이유를 알기 위해서는 안구건조증 치료제 임상 및 Xiidra 허가과정에 대한 이해가 필요하다.

먼저, 안구건조증 임상 디자인을 살펴보면 주요 평가지표로 Sign과 Symptom 2가지를 설정한다. 여기서 Sign은 객관적인 값으로 의사가 측정하는 수치이며, Symptom은 주관적인 값으로 환자가 평가하는 수치이다. FDA 허가를 위해서는 이 2가지 평가지표 모두 통계적으로 유의미한 개선 값이 나와야 한다. 여기에 FDA 측은 안구건조증이 다인성 질환임을 감안하여 기존 임상 데이터의 재현을 요구하기 때문에 한번의 Pivotal Study로 승인을 받기에는 어려움이 따른다.

현재 이러한 FDA 기준으로 허가된 치료제는 샤이어의 Xiidra가 유일하다. Xiidra는 3차례의 임상 3상을 통해 허가를 받았다. Xiidra의 허가 과정을 살펴보면 다음과 같다.

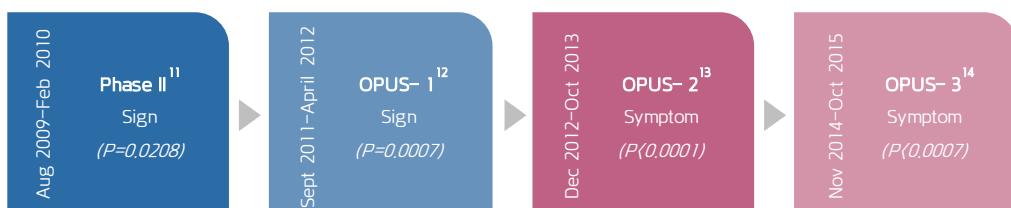
Xiidra의 경우 임상 2상에서 Sign과 Symptom 모두 통계적으로 유의미한 개선을 보였다. 임상 3상인 OPUS-1에서 Sign 지표는 통계적으로 유의미한 개선을 보이며 재현에 성공했지만, Symptom 지표는 재현에 실패하면서 허가를 받지 못했다.

이에 FDA에서는 추가 임상을 요구하였고, OPUS-2에선 Symptom의 주요 평가지표를 ‘OSDI Scale 변화’에서 ‘Eye Dryness Score 변화’로 변경하면서 통계적으로 유의미한 개선을 보이는데 성공했다. 이를 바탕으로 OPUS-3에서는 Symptom만을 평가지표로 선정하여 재현에 성공하였다. Xiidra는 이러한 임상 과정을 거쳐 FDA 허가를 받을 수 있었다.

이 과정에서 한가지 주목할 점은 OPUS-2에서 Sign 지표가 위약대비 통계적으로 유의미한 개선을 보이는데 실패했다는 점이다. 그럼에도 불구하고 OPUS-3에서 Symptom만을 평가지표로 하여 최종적으로 FDA 허가를 받았다는 것은 FDA에서 임상 데이터를 개별적으로 판단한 것이 아니라 Pooled 데이터 기준으로 판단하였다고 해석할 수 있다.

Xiidra의 FDA 허가 과정을 살펴보면 동사가 임상 3상을 3번 진행하는 것에 대해 부정적인 판단보다는 ARISE-3를 통해 시판 허가를 받는다면 Xiidra와 동일한 임상 3상 횟수, 적은 임상 환자수로 허가를 받는 것이라는 점에 주목할 필요가 있어 보인다.

허가 과정까지의 Xiidra 임상 진행도



자료: PubMed

사이어 임상 2상 프로토콜 및 결과

구분		임상 2상	
임상주체		Shire	
환자수		230	
성분		Lifitegraff 0.1%, 1%, 5%	
임상시작일		2009.08	
임상종료일		2010.02	
평가표			
Primary Outcome	Inferior Corneal Fluorescein Staining Score 변화 (84일후)	Visual-related function subscale of OSDI 변화 (84일후)	
결과	1%: P-value 0.0433 5%: P-value 0.0208	1%: P-value 0.0342 5%: P-value 0.0394	
분석방법	Dunnett's test	Dunnett's test	

자료: ClinicalTrials.gov, 키움증권

사이어 임상 3상 프로토콜 및 결과

구분		OPUS-1	OPUS-2	OPUS-3
임상주체		Shire	Shire	Shire
환자수		588	720	711
성분		Lifitegraff 5%	Lifitegraff 5%	Lifitegraff 5%
임상시작일		2011.09	2012.12	2014.11
임상종료일		2012.04	2013.10	2015.10
평가표				
Primary Outcome	Inferior Corneal Fluorescein Staining Score 변화 (84일후)	Visual-related function subscale of OSDI 변화 (84일후)	Inferior Corneal Fluorescein Staining Score 변화 (84일후)	Eye Dryness Score 변화 (84일후)
평가방법	Superior/Central/ Inferior Slit-lamp 검사 (0~4)	12개 항목 Symptom Functional Scale 질문지 (0~100)	Superior/Central/ Inferior Slit-lamp 검사 (0~4)	Visual Analogue Scale (0~100)
결과	P-value 0.0007	P-value 0.7860	P-value 0.6186	P-value < 0.0001
분석방법	t-test	t-test	ANCOVA	ANOVA
Secondary Outcome				Eye Dryness 스코어 변화 (14일후 / 42일후)
평가방법				Visual Analogue Scale (0~100)
결과				P-value < 0.0001
분석방법				ANOVA

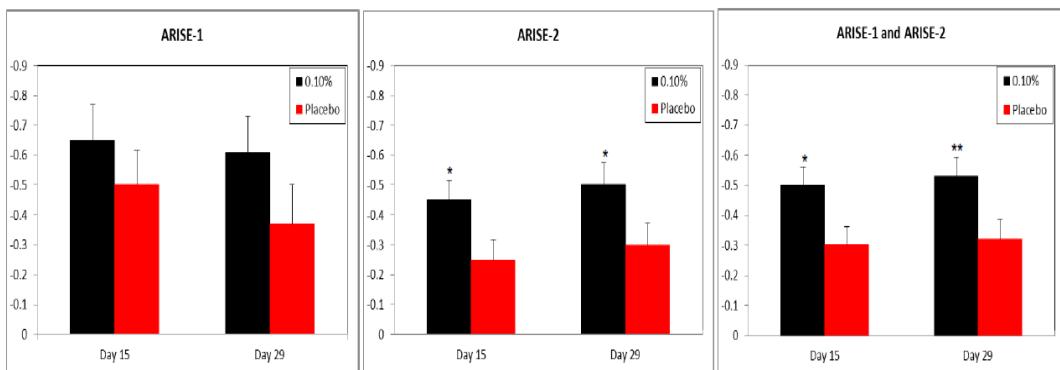
자료: ClinicalTrials.gov, 키움증권

ARISE-3의 프로토콜 공개로 이번 임상이 동사의 마지막 임상이 될 것이라는 기대감이 높아질 것으로 예상된다.

동사는 ARSE-1 및 ARISE-2의 두 차례 3상을 통해 Pooled 데이터 기준 Sign 지표에서 2주차(15일), 4주차(29일) 데이터 모두에서 통계적으로 유의미한 개선 값을 보인 바 있다. 반면 Symptom 지표에서는 Pooled 데이터 기준 2주차(15일) 데이터가 유의미한 개선 값을 보였으나, 4주차(29일) 데이터는 통계적 유의성을 입증하는데 실패했다. 이에 동사는 Sign과 Symptom 모두 2주차(15일) 데이터를 Primary Endpoint로 하는 ARISE-3 (3번째 3상) 프로토콜을 제출하였으며, 최근 FDA로부터 승인을 받았다. 즉, 이전의 임상에서 통계적 유의성을 입증한 2주차(15일) 데이터만을 평가지표로 설정한 것으로서 임상 성공의 가능성성이 높아진 것으로 판단된다. 이는 ARISE-3 임상이 FDA 허가로 이어질 개연성이 높음을 시사한다.

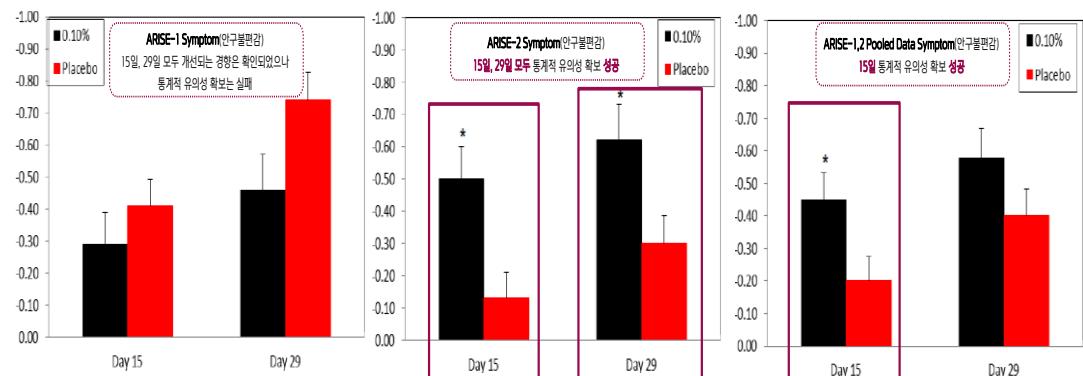
참고로 Pooled 데이터 기준 Symptom 지표에서 개선되는 경향은 확인되었으나 통계적 유의성 확보에는 실패한 이유는 치료제 효과의 문제가 아니라 ARISE-1 임상에서 위약 투여군의 투여 전(Base line) Symptom값이 매우 좋지 못하여, RGN-259 투여군 대비 Symptom의 개선 폭이 크게 나타났기 때문이다.

ARISE-1, ARISE-2, Pooled Sign 임상데이터 비교 (Day 15, Day 29)



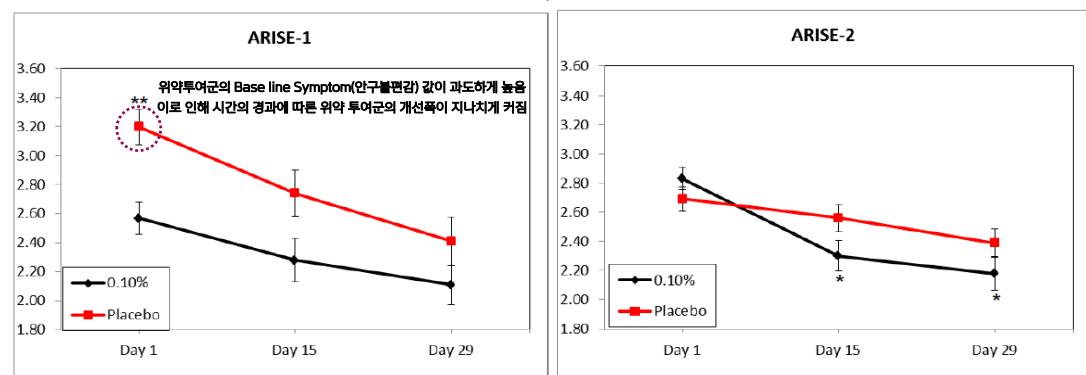
자료: 지트리비앤티, 키움증권

ARISE-1, ARISE-2, Pooled Symptom 임상데이터 비교 (Day 15, Day 29)



자료: 지트리비앤티, 키움증권

ARISE-1 위약 투여군의 과도하게 높은 Base line Symptom 값



자료: 지트리비앤티, 키움증권

지트리비앤티 임상 3상 프로토콜

임상 3상	ARISE-1	ARISE-2
임상주체	ReGenTree	ReGenTree
환자수	317	601
성분	Thymosin Beta4 0.1%	Thymosin Beta4 0.1%
임상시작일	2015.09	2016.11
임상종료일	2016.07	2017.11
평가지표		
Primary Outcome	Total corneal fluorescein staining Score 변화 (29일후) Total ocular discomfort Score 변화 (29일후)	Corneal fluorescein staining Score 변화 (29일후) Ocular discomfort Score 변화 (29일후)
Secondary Outcome	Tear film break-up time (8, 15, 29일후) Unanesthetized Schirmer's Test (8, 15, 29일후) Ocular Surface Disease Index (8, 15, 29일후)	Corneal Fluorescein staining (8, 15, 29일후) Unanesthetized Schirmer's Test (29일후) Ocular Surface Disease Index (8, 15, 29일후) Tear film break-up time (8, 15, 29일후)

자료: ClinicalTrials.gov, 키움증권

ARISE-3 임상 프로토콜

구분	내용	비고
성분	Thymosin Beta4 0.1%	1일4회, 14일 투여
모집환자 수	700	350명씩 2그룹
환자 연령대	18세 이상	
기간	12개월 예상	
시험 방식	무작위, 이중맹검, 위약대조	
시험 지역	미국	

자료: 지트리비앤티

ARISE-3 평가변수

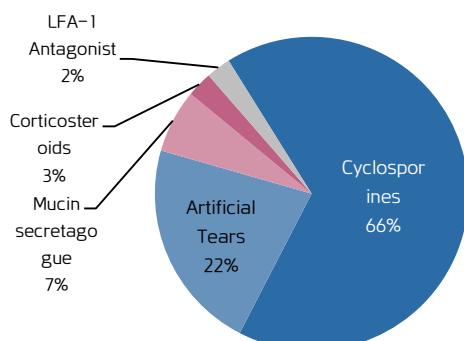
	평가항목
Primary endpoint	Primary Efficacy Measure for Sign: Change from baseline in inferior corneal staining change during exacerbated condition at Day 15
	Hierarchical Efficacy Measure for Symptom: Change from baseline in ocular discomfort at Day 15

자료: 지트리비앤티

2. GlobalData 기준 경쟁 파이프라인을 제치고 2026년 예상 매출 1위 차지

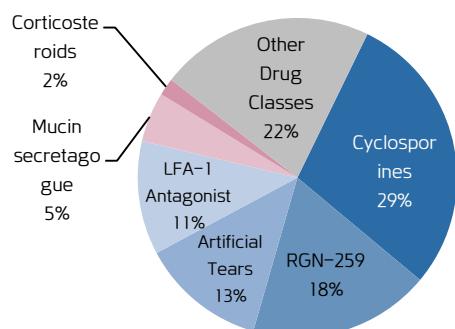
GlobalData는 글로벌 시장조사기관으로, 환자기반 예측 모델을 사용하여 시장 규모를 결정한다. GlobalData의 환자기반 예측 모델은 Key Opinion Leader(KOL) 인터뷰, 처방 관련 설문을 비롯하여 회사 보고서, 보도 자료, 전문학술저널 기사 등 여러 연구 및 2차 자료를 기반으로 작성된다. 이러한 GlobalData에서 2026년 기준 동사 RGN-259의 매출을 \$1,045M, 점유율은 18.4%를 차지할 것으로 전망하였다. 이는 작용기전별 분류 기준 Cyclosporines 다음으로 큰 수치이며, 단일 약품으로는 최대 수치이다. 글로벌 기준으로도 동사의 치료제가 충분한 경쟁력을 갖추고 있다는 판단 근거로 생각된다. 참고로 Cyclosporines 유형의 대표 치료제는 Restasis, LFA-1 Antagonist는 Xiidra, Mucin secretagogue는 Diquas이다.

2016년 글로벌 안구건조증 작용기전별 매출



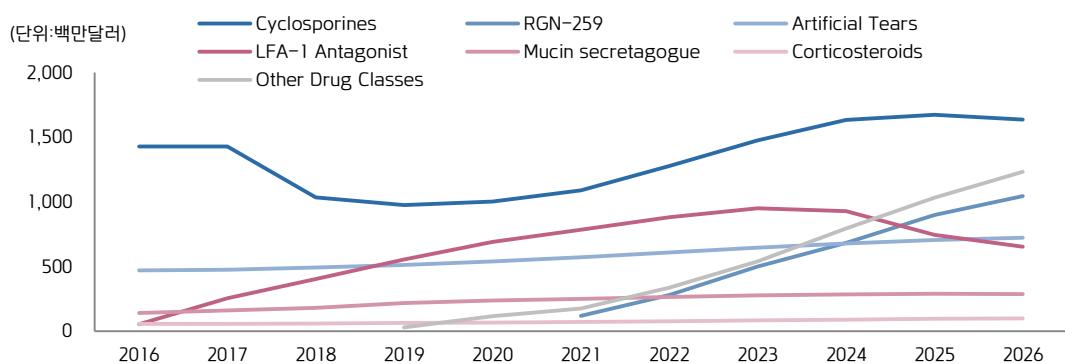
자료: GlobalData, 키움증권

2026년 글로벌 안구건조증 작용기전별 예상매출



자료: GlobalData, 키움증권

2016~2026년 작용기전별 안구건조증 치료제 매출 추정 추이



자료: GlobalData, 키움증권

주석1) Cyclosporines: Restasis, generic Restasis, Seciera, Cyclosporine 등

주석2) LFA-1 Antagonist: Xiidra, generic Xiidra(2024년 출시 가정) 등

주석3) Mucin secretagogue: diquas, generic diquas(2020년 출시 가정) 등

주석4) Other Drug Classes: Tivanisiran(2019년 출시 가정), Reproxalap(2021년 출시 가정) 등

안구건조증 치료제 비교

구분	RGN-259	Restasis	Xiidra	Reproxalap	SYL-1001
임상주체	ReGenTree	Allergan	Shire	Aldeyra	Sylentis
성분	Thymosin Beta4, 0.1%	Cyclosporine, 0.05%	Lifitegrast, 5%	Reproxalap	Tivanisiran
투여량	1일 2회	1일 2회	1일 2회	1일 4회	1일 1회
작용기전	Multiple Functions	항염 단일 기전	항염 단일 기전	항염 단일 기전	유전자치료: RNAi
타겟	Moderate DES Severe DES	Mild DES Moderate DES Severe DES	Mild DES Moderate DES Severe DES	Moderate DES	Moderate DES Severe DES
장점	<ul style="list-style-type: none"> 최초 Tβ4 펩타이드 성분 치료제 미국, 일본, 중국에서 다양한 파트너 확보 위약과 동일 수준의 이상반응 	<ul style="list-style-type: none"> 안구건조증 치료제로 시장 선점 Allergan 브랜드활용 	<ul style="list-style-type: none"> Sign 과 Symptom 모두 유의미한 최초 치료제 Restasis 보다 적은 치료 기간 소요(3개월) 	<ul style="list-style-type: none"> 임상 2상에서 4주차에 Sign 과 Symptom 개선 임상 2상에서 위약과 동일 수준의 이상반응 	<ul style="list-style-type: none"> 최초 RNAi 기반 치료제 투여 편의성 신경병성 통증에 효과
단점	<ul style="list-style-type: none"> RegeneRx의 마케팅 경험, 영업 인력, 유통 역량 부족 상용화 파트너에 대한 의존도 높음 	<ul style="list-style-type: none"> Sign(눈물양 증가)에만 유의미 치료기간 6개월 소요 환자 중 적은 비율에게만 효능 	<ul style="list-style-type: none"> Restasis 보다 작은 보험적용 범위 	<ul style="list-style-type: none"> Aldeyra의 마케팅 경험, 영업 인력, 유통 역량 부족 상용화 파트너에 대한 의존도 높음 투여 불편 	<ul style="list-style-type: none"> Sylentis의 마케팅 경험, 영업 인력, 유통 역량 부족 상용화 파트너에 대한 의존도 높음 낮은 Sign 개선
2016년 매출	-	\$1,417.5M	\$54.2M	-	-
2026년 예상 매출	\$1,045.1M	\$171.9M	\$486.7M	\$483.9M	\$470.1M

자료: GlobalData, 카운증권

3. 현재 출시된 치료제 대비 많은 장점

앞서 안구건조증은 다인성 질환이며, 최근 DEWS II 정의에 의하면 안구건조증 치료의 핵심은 손상된 안구 표면과 눈물막의 항상성을 회복하는 것이라 언급하였다. 현재 FDA 허가를 통해 시판되고 있는 Restasis, Xiidra는 항염 단일 기전으로 염증에 의한 안구건조증 발생 환자 외에는 반응률이 높지 않다는 단점이 있다. 반면 RGN-259는 세포 이동 촉진을 통한 각막손상 재상피화, 세포 분화 촉진, 세포 보호, 세포자연사감소, 항염, 항균 등의 Multiple Functions 기전으로 Restasis와 Xiidra에 효과가 미비한 환자군에게도 활용될 수 있는 가능성이 높다. FDA 역시 안구건조증이 생명을 위협하는 질병이 아님에도 여러 차례의 임상을 요구하는 것으로 보아, 염증 원인 외의 안구건조증 환자를 치료하려는 의도로 파악된다. 따라서 동사의 치료제가 FDA의 의도에 보다 부합되는 치료제로 판단된다. 또한 이상반응(AE)의 경우, RGN-259가 위약 투여군과 동일한 수준을 보인 반면, Restasis나 Xiidra는 작열감, 통증, 자극 등의 이상반응이 나타났다.

작용기전, 이상반응, 치료기간 비교

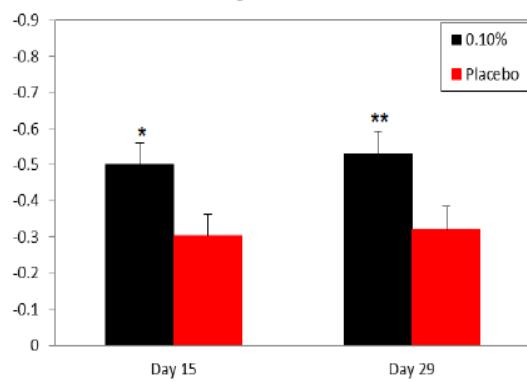
	RGN-259	Restasis	Xiidra
작용기전	Multi Functions	Single Function	Single Function
이상반응	위약 투여군과 동일한 수준	작열감(17%) 점안부위 통증(22%) 결막충혈(6%)	미각장애(13.7%) 점안부위 통증(13.3%) 자극감(12.5%)
치료기간	2 주(15 일)	6 개월	3 개월(84 일)

자료: 지트리비앤티, 키움증권

임상 데이터에서도 RGN-259는 기존 치료제 대비 차별화된 결과를 보였다.

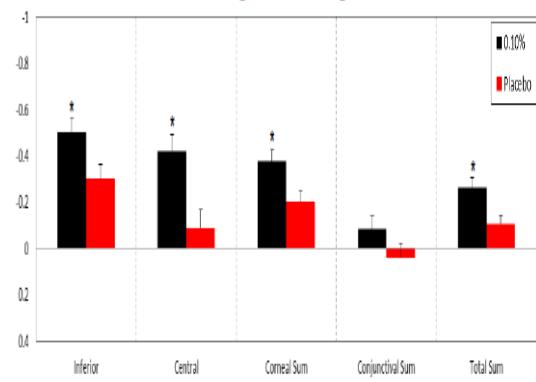
먼저 Sign(ICSS) 지표에서 ARISE-1과 ARISE-2 Pooled 데이터 기준 2주차(15일)부터 개선된 값을 보이며 Xiidra 3개월(84일), Restasis 6개월 대비 빠른 치료효과를 보였다. 특히 ARISE-1,2 데이터 및 Pooled 데이터 기준에서 하부, 중앙, 각막 영역, 결막 영역 및 전체 눈 영역에서 개선된 값을 보여주며 global effect가 있음을 보여주었다. Symptom(안구불편감) ARISE-2 데이터에서는 2주차(15일) 기준 불편감, 작열감, 건조함, 뺍뻑함, 따가움 모두에서 개선된 값을 보이며 global effect가 있음을 보여주었으며, OSDI Total 값에서도 개선된 값을 보여주었다.

ARISE-1 & ARISE-2 Sign (ICSS) 결과



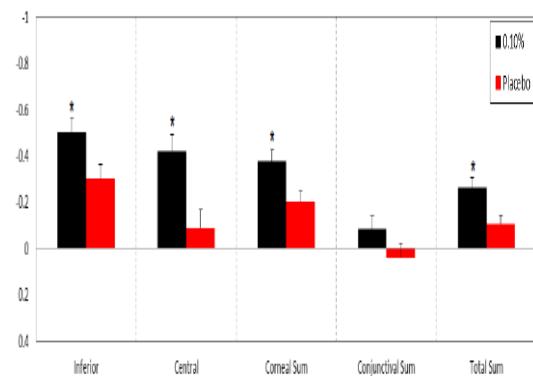
자료: 지트리비앤티, 키움증권

ARISE-1 & ARISE-2 Sign (ICSS) global effect



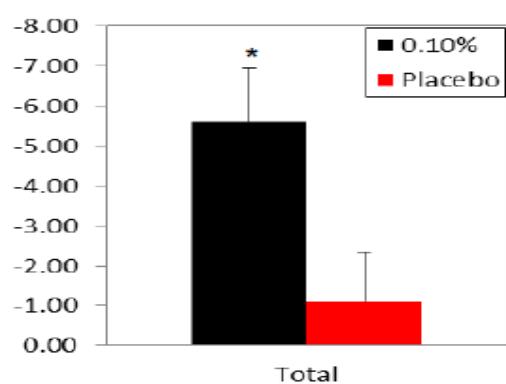
자료: 지트리비앤티, 키움증권

ARISE-2 Symptom (안구불편감) Day 15 global effect



자료: 지트리비앤티, 키움증권

ARISE-2 Symptom (OSDI Total) Day 15



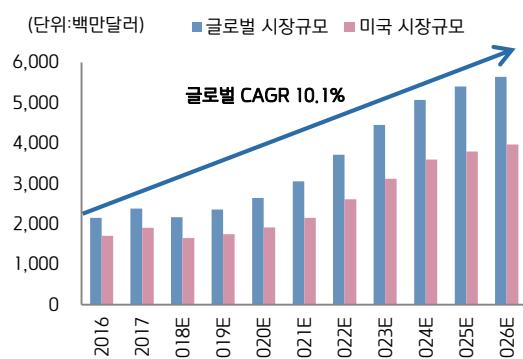
자료: 지트리비앤티, 키움증권

>>> 안구건조증 치료제 시장 규모

글로벌 제약사들의 안구건조증 치료제 주 타겟 시장은 선진국이다. 선진국 이외의 국가의 경우 비용 부담이 있는 치료제를 선택하기보다는 저렴한 인공눈물(일회용 점안제)을 선택하는 경우가 많기 때문이다. 따라서 선진국 시장규모를 글로벌 시장규모로 간주하는 데 큰 무리가 없을 것으로 판단된다. GlobalData 에 따르면 주요 선진국(8 개 국가) 기준 글로벌 시장규모는 2016 년 \$2.2B 에서 2026 년 \$5.6B 로 CAGR 10.1%로 빠르게 성장할 것으로 전망된다. 개별 국가로는 미국이 글로벌 시장의 70% 이상을 차지하며 주력 시장으로 분석되고 있다.

동사 역시 미국 시장을 타겟으로 치료제를 개발하고 있으며 미국 외에도 국내, 일본, 호주 등을 포함한 아시아 태평양 28 개국에 대한 판권을 확보하고 있다.

안구건조증 시장규모 추이



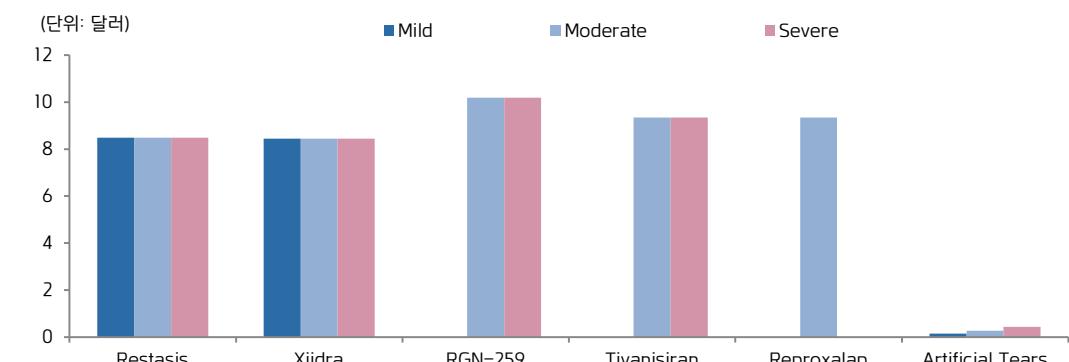
자료: GlobalData, 키움증권

글로벌 안구건조증 환자 수 추이



자료: GlobalData, 키움증권

Average Cost Per Treatment Day (미국 기준)



자료: GlobalData, RedBook, 키움증권

III. 수포성표피박리증 치료제 RGN-137

>> 수포성표피박리증에 대한 이해

수포성표피박리증이란?

수포성표피박리증(EB, Epidermolysis Bullosa)은 표피와 표피-진피 경계부 등을 구성하는 단백질을 만드는 유전자의 변이에 의해 가벼운 외상에도 쉽게 물집이 발생되어 피부와 점막에 통증이 생기는 희귀한 유전성 질환을 의미한다.

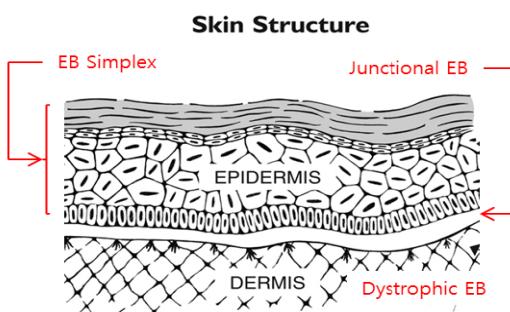
수포성표피박리증의 분류

수포성표피박리증은 증상의 정도에 따라 EB Simplex(EBS), Dystrophic EB(DEB), Junctional EB(JEB), 3 가지로 분류되며 EBS 비중이 60%, DEB 비중이 30%, JEB 비중이 10%를 차지하고 있다.

EBS는 보통 40~50 세까지 생존하며, DEB 와 JEB는 10 세 이전에 사망하는 것으로 알려져 있다.

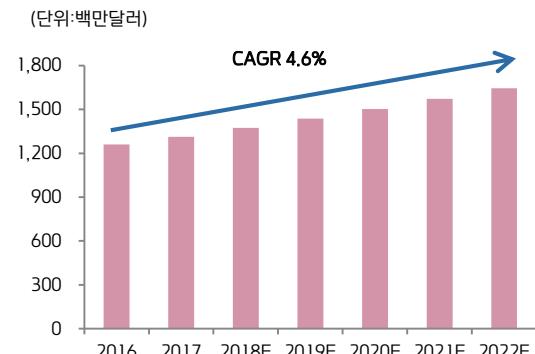
EB는 희귀질환으로 전체 시장규모 약 1.4 조원으로 추정되고 있으며, 현재 FDA 허가를 받은 치료제가 없는 상황이다. 동사가 First-in-Class 로 개발 중이며 환자수는 미국에 3 만 명, 유럽에 3 만 명으로 추정되고 있다.

EB 개념도 및 분류



자료: 지트리비앤티

EB 글로벌 시장규모



자료: knowledge sourcing intelligence, 카움증권

>> EB 치료제 가이드라인 변경

2018.06.15 FDA 에서 EB 에 관한 가이드라인 변경 Draft 를 발표했다. 기존엔 EB 에 대한 별도의 가이드라인이 없었으며, 일반적인 만성 피부질환과 동일한 가이드라인을 적용하였다. 이로 인해 Endpoint 가 Complete Healing 이었으며, EB 의 병리적 특성상 완전한 치유가 불가능하여 현재까지 EB 를 적응증으로 FDA 허가를 받은 치료제가 없었다. 특히 Amicus 의 경우 Scioderm 이라는 EB 개발회사를 847 백만 달러라는 막대한 금액으로 인수하면서, 의욕적으로 임상 3상을 진행하였지만 기존 가이드라인의 한계에 부딪혀 2017년 9월 임상을 포기한 바 있다.

이러한 배경 하에 나온 새로운 가이드라인은 신약 개발사 입장에서 훨씬 유리할 것으로 전망되고 있다. 앞서 언급했듯이 EB는 완치가 어려운 질병임에도 기존 가이드라인은 완치(Complete healing)를 Endpoint로 요구하였다. 그러나 새로운 가이드라인은 부분치료(Partial healing)로도 Endpoint 설정이 가능할 것으로 보이며, 또한 FDA에선 개발사가 이에 관해 제안하는 것을 권장한다고 하였다. 예컨대 Partial healing의 % 기준, 추가적인 평가지표 등에 대해서 개발사가 제안을 하면 FDA와 협의를 통해 조율할 수 있는 기반이 마련된 것이다.

FDA의 EB 가이드라인 변경 (2018.06.15)

Epidermolysis Bullosa: Developing Drugs for Treatment of Cutaneous Manifestations Guidance for Industry

DRAFT GUIDANCE

The guidance document is being distributed for comment purposes only. Comments and suggestions regarding this draft document should be submitted within 60 days of publication in the *Federal Register* or the notice announcing the availability of the draft guidance. Submit electronic comments to <http://www.regulations.gov>. Submit written comments to CDER, Office of New Drugs, 5600 Fishers Lane, Rm. 1051, Rockville, MD 20852. All comments should be identified with the docket number: Docket No. 2018-B-0010.

For questions regarding this draft document, contact (CDER) Barbara Gould at 301-799-4224 or (CDER) the Office of Communication, Outreach, and Development at 800-835-4709 or 240-402-

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)
Center for Biologics Evaluation and Research (CBER)

June 2018
Clinical/Medical

자료: FDA, 키움증권

Endpoint 변경 추진 내용

B. Efficacy Endpoints

- Clinical trials should be designed to minimize bias with randomization whenever possible and include an appropriate control to show that the drug provides clinically meaningful improvement in at least one symptom or sign of EB. In appropriate cases, a single adequate and well-controlled trial with supporting evidence may suffice.⁹ Examples of meaningful improvement might include significant relief from itching, pain, blister prevention, and wound healing, among others.
- Before commencing clinical trials for EB, it is critically important to reach agreement with FDA about the primary efficacy endpoint(s) and the magnitude of change that will demonstrate clinically meaningful improvement, such as the degree of wound healing.
- We encourage sponsors to propose endpoints for which there is (or will be before trial initiation) a validated and sufficiently sensitive assessment method.
- Patient-reported outcome (PRO) instruments¹⁰ and observer-reported outcome (ObsRO) instruments¹¹ play an important role in establishing effectiveness of EB treatment because they provide evidence of how patients feel or function in daily life. Sponsors should incorporate patient and caregiver perspectives in efficacy endpoint development.
- FDA is not aware of PRO or ObsRO instruments shown to be adequate for regulatory use to assess improvement in EB, but sponsors are welcome to submit existing or modified PRO, ObsRO, and/or clinician-reported outcome instruments.
- The guidance for industry *Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims* provides information about developing such instruments.

자료: FDA, 키움증권

EB 가이드라인

구분	변경 전	변경 후
가이드라인	<ul style="list-style-type: none"> • 별도의 EB Guideline 없음 • 일반적 만성 피부질환과 동일한 Guideline 적용 	<ul style="list-style-type: none"> • 별도의 EB 가이드라인 제정 (진행중)
Endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint는 Complete Healing • Wound 관련 모든 만성 피부질환에 적용 (예외 규정 없음) 	<ul style="list-style-type: none"> • Endpoint는 개발사가 결정 후 FDA에 제안 • Endpoint는 Partial Healing (wound area)도 가능 • 그 외 증상적 항목 중에서도 Endpoint 설정 가능

자료: FDA, 지트리비앤팟, 키움증권

이에 동사는 새로운 가이드라인에 맞추어 총 15명 환자 대상으로 Open study를 진행하고 있다. Open Study 이므로 중간결과를 바로 확인할 수 있기 때문에, 중간결과가 긍정적이라면 2019년 내 임상 3상을 시작할 것으로 기대된다.

RGN-137 Open Study 프로토콜

구분	내용
임상주체	Lenu Therapeutics
성분	Thymosin Beta4
적응증	JEB, DEB
모집환자수	15
시험 방식	무작위, 단일맹검, 위약대조
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> • Time to complete re-epithelialization of index wounds up to Day 84 • Change from Baseline in surface area of index wounds at the EOT Visit and the other scheduled visits • Incidence of complete re-epithelialization at the EOT Visit and the other scheduled visits.
Secondary endpoint	

자료: ClinicalTrials.gov, 키움증권

Amicus 기존 가이드라인 기준 임상 3상 (실패)

구분	내용
임상주체	Scioderm, Amicus Therapeutics
성분	SD-101-6.0 cream
적응증	EB
모집환자수	169
시험 방식	무작위, 이중맹검, 위약대조, 다기관 임상
Primary Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Time To Complete Target Wound Closure Within 3 Months • Percentage Of Participants Experiencing Complete Closure Of Their Target Wound Within 3 Months
Secondary Outcome	<ul style="list-style-type: none"> • Percentage Of Participants Experiencing Complete Closure Of Their Target Wound At Month 1 And Month 2 Visits

자료: ClinicalTrials.gov, 키움증권

>>> RGN-137의 가치

동사는 11명의 EB 전문의와 8곳의 보험회사와의 컨설팅을 통해, 심각한 EB 환자에게는 1인당 연간 10만 달러 정도의 약가를 받을 수 있을 것이라는 답변을 받은 바 있다.

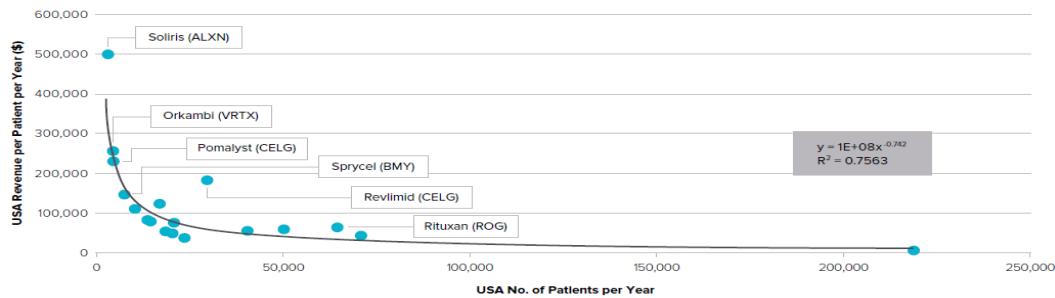
현재 동사의 타겟 시장인 JEB, DEB 환자수는 EB 환자군에서 총 40%의 비중을 차지하고 있으며, 미국 기준 환자수는 약 10,000명~12,000명 정도이다.

Evaluate Pharma에서 미국 내 상위 판매 희귀의약품 10개를 기준으로 분석한 자료에 따르면, 환자수가 약 1만 명 중반일 때의 약가는 평균 10.4만 달러의 가격을 보였다.

동사가 타겟으로 하고 있는 미국 시장의 환자수가 최대 1만 명 초반 수준임을 감안하면, 가이드라인으로 제시한 약가 10만 달러는 충분히 실현가능한 수준이라 판단된다.

환자수와 약가를 고려한 구체적인 RGN-137의 가치는 Valuation 항목에서 다루도록 하겠다.

환자수가 적을수록 희귀의약품의 가격은 높아지는 구조



자료: Evaluate Pharma, 키움증권

>>> EB 치료제 경쟁사 현황

EB를 적응증으로 개발하고 있는 유의미한 기업에는 Amryt(영국)과 Castle Creek(미국)이 있다. Amryt의 경우 다른 피부질환(Partial thickness wound)으로 허가 받은 제품을 활용해 유럽 임상 3상을 진행 중에 있다. 또한 2018년 9월 FDA로부터 IND 승인을 받아, 현재 미국 내 환자를 모집 중에 있다. Amryt의 치료제 Oleogel-S10의 단점은 5개 유효성분의 복합체인 자작나무 추출물을 성분으로 사용하기 때문에 작용기전을 명확하게 규명하기 어렵다는 점이다.

Castle Creek은 EBS만을 타겟으로 한 임상 2상을 진행하였으나 임상 데이터에 대한 통계적 유의미성을 확보하지 못할 것이라는 판단 하에 미국 임상 2상을 종단했으며, 따라서 동사의 직접적인 경쟁사로 보기는 어렵다.

EB 개발 경쟁사

회사명	파이프라인	개발 단계	비고
Amryt (영국)	Oleogel-S10	유럽 임상 3상 완료 단계 미국 임상 3상 진행중	<ul style="list-style-type: none"> 다른 피부질환인 Partial thickness wound로 허가 받은 제품을 통해 유럽 임상 진행중 2018.09 FDA 임상 3상 IND 승인 5개의 유효성분의 복합체로 개발을 진행하고 있다는 것이 단점
Castle Creek (미국)	CCP-020	미국 임상 2상 중단	<ul style="list-style-type: none"> EBS 적응증으로만 개발 진행하였음 (동사와 타겟이 다름) 통계적 유의미성을 확보하지 못할 것이라는 판단 하에 중단

자료: ClinicalTrials.gov, 키움증권

Amryt Oleogel-S10 임상 3상 프로토콜

구분	내용
임상주체	Amryt Pharma
성분	birch bark(자작나무추출물)
적응증	EB
모집환자수	192
시험 방식	무작위, 이중맹검, 24개월 Open Study
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> Proportion of patients with first complete closure of the EB target wound within 45 days of treatment
Secondary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> Time to first complete closure of the EB target wound as evidenced by clinical assessment until Day 90±7

자료: ClinicalTrials.gov, 키움증권

Castle Creek CCP-020 임상 2상 프로토콜

구분	내용
임상주체	Castle Creek Pharmaceuticals
성분	Diacerein
적응증	EBS
모집환자수	80
시험 방식	무작위, 이중맹검, 병렬그룹
Primary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy of Diacerein 1% Ointment compared to Control Ointment based on Reduction in BSA of EBS lesions from Visit 2 (Week 0) to Visit 8 (Week 16)
Secondary endpoint	<ul style="list-style-type: none"> Efficacy of Diacerein 1% Ointment compared to Control Ointment from Visit 2 (Week 0) to Visit 8 (Week 16)

자료: ClinicalTrials.gov, 키움증권

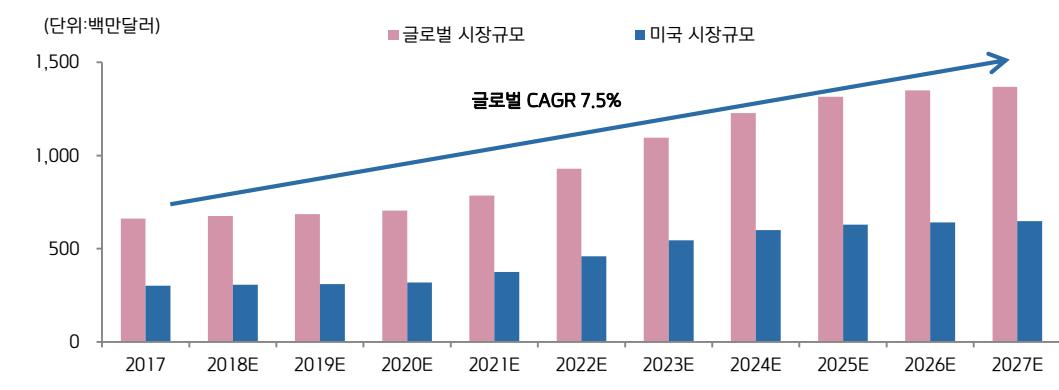
IV. 교모세포종 치료제 OKN-007

>> 교모세포종에 대한 이해 및 개발현황

교모세포종이란?

교모세포종(Glioblastoma, GBM)은 뇌종양 중에서도 가장 악성인 질환이다. 일반적인 뇌종양은 종양 제거 수술을 하고 난 뒤, 방사선 치료와 항암화학요법 병행을 통해 치료가 되지만, 교모세포종은 그 예후가 다른 종양에 비해 상당히 좋지 않거나 재발하여, 새로운 치료제 개발이 시급한 희귀질환을 의미한다. 글로벌 시장규모는 약 7천억원으로 추정되고 있으며, 이중 절반 정도의 비중이 미국 시장인 것으로 추정된다.

교모세포종 시장규모 추이



자료: GlobalData, 기움증권

교모세포종 환자 분류

Temodar(항암화학요법) 치료 이후 3~4개월 후 재발하는 환자군을 Temodar resistance, 6~7개월 후 재발하는 환자군을 Temodar responder로 분류한다. 총 환자에서 Temodar resistance 환자군이 1/3 비중을 Termodear responder 환자군이 2/3 비중을 차지한다. 재발 이후 환자의 평균 생존기간은 3~4개월 정도로 알려져 있다.

즉, 환자의 총 생존기간은 resistance의 경우 6~8개월, responder의 경우 9~11개월 정도이다.

OKN-007 개발 현황

동사의 교모세포종 치료제 OKN-007는 일반적인 치료 후 재발된 경우 사용하는 용도로 개발이 진행 중이었다. Primary therapy 이후 사용되는 약을 Second therapy라고 하는데 동사의 치료제가 이 Second therapy에 해당 됐었다.

동사는 현재 Second therapy로서 임상 1b를 완료한 상태이며, 치료제의 안전성(DLT)과 유효성(PFS, OS)은 확인하였으나 소수의 환자로 진행된 임상이었기 때문에 통계적 분석까지 진행하진 않았다. 해당 임상에서 유의미한 사례로 44개월 생존 후 사망한 환자와, 약 2년 가까이 생존하며 현재까지도 투약 중인 환자가 있다. 재발환자의 생존기간이 평균 3~4개월 정도임을 고려하면 OKN-007의 가능성은 짐작할 수 있는 부분이라 판단된다.

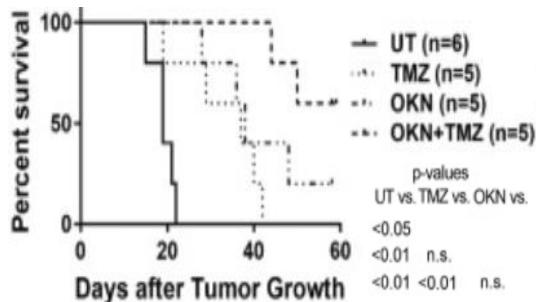
추가로 동사는 오클라호마 대학에서 Temodar과 OKN-007 병용투여 전임상을 진행하였으며 Temodar과 OKN-007의 병용요법이 Temodar 단독투여보다 유의미한 효과 있음을 확인하였다.

이를 근거로 새로운 환자(재발 이전 환자)에게 Temodar과 OKN-007의 병용투여 임상이 FDA에서 허가되었다. 즉 기존에 진행 중이었던 Second therapy가 아닌 표준치료 단계부터 사용되는 약으로도 개발이 진행 중인 것이다. 현재 환자 3명에게 투여 중이며, 총 9명 대상으로 임상을 진행할 예정이다. Open study기 때문에 중간에 결과를 알 수 있으며, 결과가 유의미할 경우 기술 이전 가능성도 높을 것으로 전망된다.

이외에도 동사는 OKN-007의 제형을 기존 주사제에서 경구형으로 개발하는 임상 역시 계획 중에 있다.

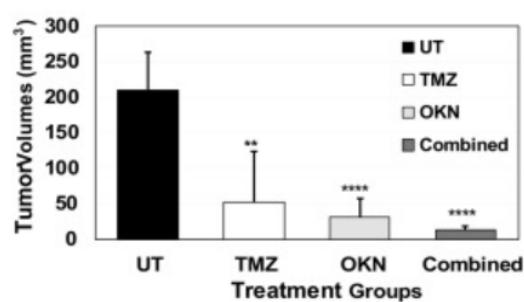
정리하면, 동사는 OKN-007의 단독 임상 2상, 병용투여 Open Study, 제형 변경 임상들을 통해 OKN-007의 가치를 지속해서 밸류업 하고 있다.

OKN-007 병용투여 전임상 결과 (생존)



자료: PubMed, 키움증권

OKN-007 병용투여 전임상 결과 (종양 크기)



자료: PubMed, 키움증권

V. 추가 고려사항

>> 희귀의약품으로 지정된 RGN-259, RGN-137, OKN-007

희귀의약품의 지정요건은 ① 미국에서 환자수가 20만 명 미만 또는 ② 미국에서 환자수가 20만 명 이상이고 미국에서 희귀질환에 대한 해당 의약품의 개발 및 미국 내 시판비용이 미국 내 판매액으로 회수될 수 있을 것이라는 타당한 예측이 없어야 한다. 동사의 3가지 치료제는 ① 요건에 해당되어 희귀의약품으로 지정되었으며 이로 인해 임상시험비용 지원, 시판허가 절차 관련 지원, 허가 심사 수수료 감면, 시장독점 제도 등 여러 혜택이 가능하게 되었다. 참고로 RGN-259의 경우, 신경영양성각막염 적응증의 경우에만 희귀의약품에 해당된다.

미국/유럽 희귀의약품 개발지원 제도

	연구비 직접 지원	세액공제	연구개발 단계 사전 상담
미국	FDA의 희귀제품기금프로그램에서 임상시험 비용 지원	미국 내에서 실시된 임상시험 비용의 50%를 세금 감면	FDA의 신약 사전상담을 통한 상담
EU	-	-	EMA의 신약 사전상담을 통한 상담

자료: FDA, EDQM, 한국보건사회연구원

미국/유럽희귀성의약품 시장독점제도현황

	독점기간	독점의 구체적 내용	연구개발 단계 사전 상담	기타
미국	7년	동일질환의 치료 목적으로 동일 또는 유사 의약품의 허가 금지	FDA의 신약 사전상담을 통한 상담	
EU	6년 또는 10년	동일질환의 치료 목적으로 유사의약품의 허가/허가신청 금지	EMA의 신약 사전상담을 통한 상담	5년째 말에 재평가하여 (특히 충분한 수익성 여부) 독점기간 확정(6년으로 축소)

자료: FDA, EDQM, 한국보건사회연구원

FY2019 FDA 허가심사 수수료

허가심사 수수료 유형	2018	2019
신청비 (임상데이터 필요)	\$2,421,495	\$2,588,478
신청비 (임상데이터 불필요)	\$1,207,748	\$1,294,239
Program Fee	\$304,162	\$309,915

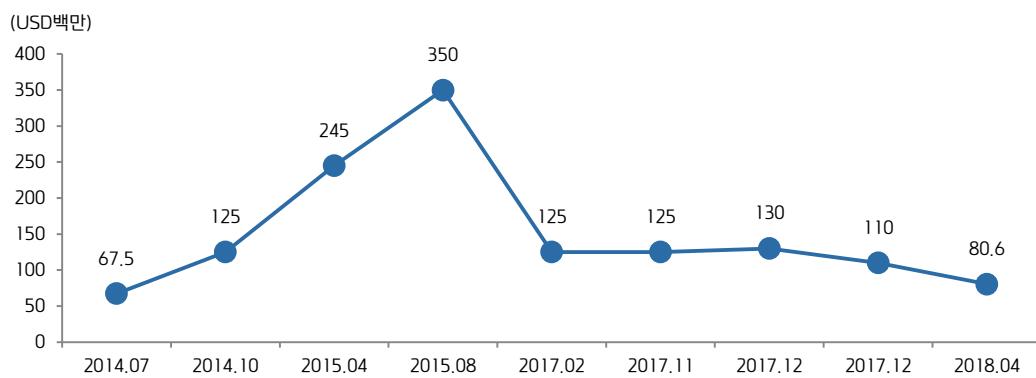
자료: FDA, 키움증권

>> PRV(Priority Review Vouchers) 획득 가능성

동사의 RGN-259와 RGN-137는 Thymosin Beta4라는 동일 물질로 제조되지만 PRV는 유효성분이 최초로 허가 받는 성분이라는 조건을 충족하면 되기 때문에, 희귀질환인 NK와 EB를 적응증으로 개발 중인 RGN-259와 RGN-137 중 하나는 PRV를 획득할 가능성이 있다.

다만 현재까지의 임상 진행 상황을 감안 시, 보다 파이프라인의 가치가 가시화 되었을 때 PRV 가치를 반영하는 것이 합리적이라 판단된다. 따라서 이번 기업가치 산정에는 PRV 가치를 반영하지 않기로 한다.

PRV 판매가격 추이



자료: priorityreviewvoucher.org, 키움증권

>>> 신경양성각막염 파이프라인 가치 반영은 보류

신경양성각막염(Neurotropics Keratopathy, NK)은 현재 동사가 미국 임상 3상(SEER-1)을 진행중인 파이프라인이다. 다만, 2018년 8월 이탈리아 Dompé(돔페)의 Oxervate(옥서베이트)가 최초로 NK 치료제로 FDA 허가를 받으면서, 동사의 NK 파이프라인에 대한 매력도가 감소하였다.

물론 후발주자로 진입한다는 것이 무조건 불리함을 의미하진 않지만 Dompé의 Oxervate가 더 많은 환자수(151명)로 임상을 진행한 점, FDA ‘신속심사프로그램’ 및 ‘희귀의약품’ 지정 과정을 거쳐 허가를 받았다는 점을 고려하면 현재로서는 반등가능성이 높지 않다고 판단된다. 또한 동사가 보유하고 있는 다른 파이프라인의 가치와 동사의 자금 사정을 고려해봤을 때, 동사 역시 NK보다는 다른 파이프라인에 더 집중할 것으로 예상된다.

따라서 SEER-1 탑라인 데이터가 유의미하게 나오기 전까지 동사의 기업가치 산정에 NK 파이프라인 가치 반영을 보류하는 것이 합리적이라 생각된다.

FDA의 Oxervate 시판 승인

CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH

Approval Package for:

APPLICATION NUMBER:

761094Orig1s000

Trade Name: OXERVATE ophthalmic solution 0.002%

Generic or Proper Name: cenegermin-bk bj

Sponsor: Dompé farmaceutici S.p.A.

Approval Date: August 22, 2018

Indication: For the treatment of neurotrophic keratitis.

자료: FDA, 키움증권

Oxervate Approval Letter



DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

Food and Drug Administration
Silver Spring MD 20992

BLA APPROVAL

BLA 761094

Dompé farmaceutici S.p.A.
c/o Cenegenix Regulating Solutions, LLC
Attention: Robert J. McCormack, Ph.D.
U.S. Agent
14 Edithwood Drive
Randolph, NJ 07869

Dear Dr. McCormack:

Please refer to your Biologics License Application (BLA) dated December 22, 2017, received December 22, 2017, and your amendments, submitted under section 351(a) of the Public Health Service Act for OXERVATE (cenegermin-bk bj) ophthalmic solution 0.002% (20 mcg/mL).

LICENSING

We have approved your BLA for OXERVATE (cenegermin-bk bj) effective this date. You are hereby granted the right to market or distribute or introduce into interstate commerce, OXERVATE under your existing Department of Health and Human Services U.S. License No. 2074 which is indicated for treatment of neurotrophic keratitis.

MANUFACTURING LOCATIONS

Under this license, you are approved to manufacture cenegermin-bk bj drug substance at Dompé farmaceutici S.p.A. in Italy. The final formulated drug product will be manufactured, filled, labeled, and packaged at Dompé farmaceutici S.p.A. in Italy. You may label your product with the proprietary name, OXERVATE, and market it as a topical ophthalmic solution.

DATING PERIOD

The dating period for OXERVATE shall be 12 months from the date of manufacture when stored at 2°C to 8°C. The date of manufacture shall be defined as the date of sterile filtration of the formulated drug product. The dating period for your drug substance shall be [REDACTED] from the date of manufacture when stored at 2°C to 8°C.

We have approved the stability protocol(s) in your license application for the purpose of extending the expiration dating period of your drug substance and/or drug product under 21 CFR 601.12.

자료: FDA, 키움증권

>>> 별도기준 관리종목 지정 리스크 해소

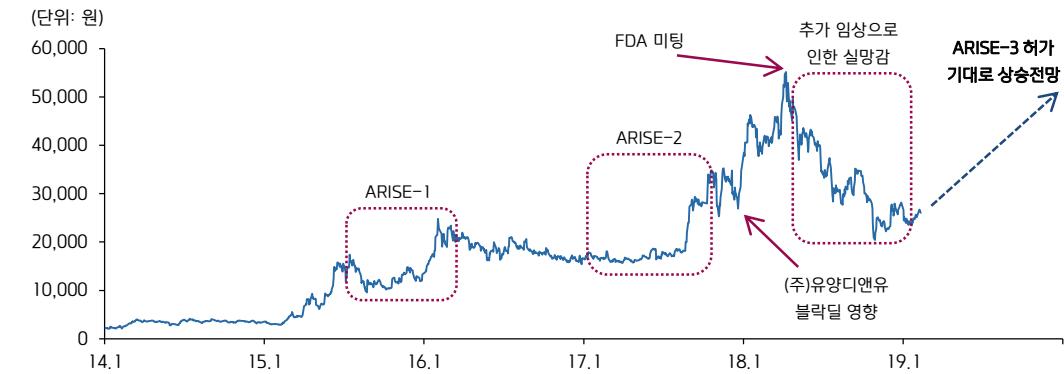
지트리비앤티는 ‘코스닥 소프트웨어’로 업종이 분류되어 있기 때문에 별도기준 4년 연속 영업손실 시, 관리종목 지정 위험에서 자유롭지 못했다. 그러나 지난해 9월 의약품 도소매(독감백신) 기업인 와이에스팜을 흡수합병하며, 2018년 별도기준 영업이익 11.3억으로 관리종목 지정 리스크를 해소하였다. 참고로 와이에스팜은 독감관련 백신 산업을 영위하고 있으며, 2017년 매출액은 348.6억, 영업이익은 6.4억원이다.

>>> 대주주 (주)유양디앤유 리스크 감안할 필요

2017년 12월 7일에 대주주 (주)유양디앤유에서 해외 기관투자자를 대상으로 대규모 블락딜을 실행하며, 약 -4.3%의 지분을 매각했으며(지분율 16.18%→11.85%), 이로 인해 동사의 투자 심리가 급격히 악화되며 주가가 큰 폭으로 하락하였다.

유양디앤유는 블록딜 이후에도 최대주주 위치를 차지하고 있으며, 보수적으로 판단할 때 추가 물량 출회 가능성에 대한 여지를 배제할 수 없다. 다만 이전보다 상황이 개선된 점은 2018년 8월 1일 공시를 통해 유양디앤유가 EB 임상을 하고 있는 자회사 Lenus Therapeutics에 약 196억 규모의 투자를 집행했다는 점이다(지분율 50%). 이는 (주)유양디앤유가 과거 대비 동사와 협조적인 관계를 형성한 것으로 해석된다. 참고로 지트리비앤티는 9월 17일 RGN-137에 대한 권리(무형자산)를 현물출자 하여 자회사 Lenus Therapeutics의 지분을 50% 확보하였다.

지트리비앤티 주가 추이 및 전망



자료: DateGuide, 키움증권

VI. Valuation

>>> 투자의견 BUY, 목표주가 50,000원

RGN-259 가치 계산 시 적용한 가정은 다음과 같다.

타겟 시장 규모를 GlobalData의 연구건조증 시장규모 추정치의 90%로 가정, 시장점유율은 2026년 20.6%까지 확대된 뒤 점차 하락하는 것으로 가정하였다. GlobalData에 의하면 RGN-259 출시로 인한 시장영향도가 가장 클 것으로 예상되고 있으며, Xiidra의 글로벌 점유율이 동일한 항염기전, 후발주자 등의 요인으로 Restasis와의 경쟁에서 불리함이 있었음에도 2018년 기준 10% 중반 수준까지 올라온 점을 감안하면, RGN-259의 추정 점유율은 충분히 달성 가능할 것으로 판단된다.

실적은 공급가 10%, 판관비율 40%, Terminal Growth -20%로 보수적으로 계산하였다.

2018 ~ 2026년 미국 연구건조증 치료제 판매에 영향을 미칠 것으로 예상되는 주요 이벤트

예정 시기	이벤트	성분	영향 수준	영향 유형
2018	제네릭 Restasis 출시	Cyclosporine	높음	↓↓↓
2018	Seciera 출시	Cyclosporine, 0.09%	중간	↑↑
2019	KPI-121 출시	Loteprednol etabonate(corticosteroid)	낮음	↑
2019	SYL-1001 출시	Tivanisiran	중간	↑↑
2021	RGN-259 출시	Thymosin Beta4	높음	↑↑↑
2021	CyclAsol 출시	Cyclosporine	낮음	↑
2021	Reproxalap 출시	Reproxalap	중간	↑
2022	SkQ1 출시	Visomitin	낮음	↑
2023	ECF-843 출시	Recombinant human lubricin protein	중간	↑↑
2025	제네릭 Xiidra 출시	Lifitegraft	높음	↓↓↓
2026	MC2-03 PAD 출시	Cyclosporine	낮음	↑

자료: GlobalData, 키움증권

RGN-137의 가치는 약가로 동사에서 제시한 10만 달러를 가정, 환자수는 미국시장 타겟 환자 총 1.2만 명으로 가정, 공급가 15%, 판관비율 30%, Terminal Growth -20%로 가정하여 계산하였다.

OKN-007의 가치는 아직 임상 단계가 많이 진행되지 않은 상태이기 때문에, 파이프라인 가치를 별도로 계산하지 않고 자회사 장부가치만을 반영하였다.

NK를 적응증으로 하는 RGN-259의 가치는 앞서 언급한 이유로 기업가치 산정에서 제외하였다.

위의 가정들로 파이프라인 가치를 계산한 후, SOTP Valuation으로 기업가치를 계산하였다.

RGN-259 rNPV 추정

(단위:M\$)	2021F	2022F	2023F	2024F	2025F	2026F	2027F	2028F	2029F	2030F	2031F	2032F	2033F
타겟 시장	2,750	3,342	4,009	4,561	4,866	5,077	5,590	6,154	6,776	7,460	8,213	9,043	9,956
매출액	58.8	139.3	248.1	338.6	445.7	517.9	476.5	488.0	470.1	443.7	407.1	448.2	493.4
EBIT	29.4	69.7	124.0	169.3	222.9	259.0	238.2	244.0	235.1	221.8	203.5	224.1	246.7
FCF	22.9	54.3	96.8	132.1	173.8	202.0	185.8	190.3	183.3	173.0	158.7	174.8	192.4
현재가치	17.9	39.1	64.1	80.5	97.6	104.4	88.4	83.4	74.0	64.3	54.3	55.1	55.8
rNPV of FCF	878.8												
rNPV of TV	156.2												
Total rNPV	1,035.0												
지트리비앤티													
귀속가치	776.2												
원화환산 (억)	8,728.6												

자료: 키움증권 추정

주1: 타겟 시장규모는 CAGR 10.1%로 추정

주2: 공급가 10%, 판관비율 40%, 법인세율 22%, WACC 8.6%, Terminal Growth -20%로 가정

주3: rNPV는 NDA 승인확률 50% 가정

주4: 환율은 1,125원 가정

RGN-137 rNPV 추정

(단위: 억원, 명)	2022F	2023F	2024F	2025F	2026F	2027F	2028F	2029F	2030F	2031F	2032F	2033F
환자수	1,200	2,000	2,800	3,600	4,000	4,400	4,800	5,200	5,500	5,700	5,900	6,000
매출액	1,349	2,249	3,149	4,048	4,498	4,948	5,398	5,847	6,185	6,410	6,635	6,747
EBIT	742	1,237	1,732	2,227	2,474	2,721	2,969	3,216	3,402	3,525	3,649	3,711
FCF	579	965	1,351	1,737	1,930	2,123	2,316	2,509	2,653	2,750	2,846	2,894
현재가치	416	639	823	975	997	1,010	1,015	1,012	986	941	897	840
NPV of FCF	10,551											
NPV of TV	681											
Total NPV	11,232											
지트리비앤티												
귀속가치	5,616											
Total rNPV	2,783											

자료: 키움증권 추정

주1: 약가 10만 달러, 타겟 환자수 총 1.2만 명 가정

주2: 공급가 15%, 판관비율 30%, 법인세율 22%, WACC 8.6%, Terminal Growth -20%로 가정

주3: rNPV는 NDA 승인확률 50% 가정

SOTP Valuation

	(단위: 억원)	비고
영업가치(백신)	701	코스닥 제약업종 PSR에 70% 할인
신약가치(RGN-259, RGN-137)	11,512	안구건조증, 수포성표피박리증 치료제 rNPV의 합
연결자회사 지분가치(Oblato 100%)	41	코스닥 제약업종 PBR에 40% 할인
기업가치	12,254	
순차입금	-111	2018년 3분기 기준
주주가치	12,365	
주식수 (주)	24,491,837	
적정주가 (원)	50,487	

자료: 키움증권 추정

포괄손익계산서

12월 결산, IFRS 연결	2017	2018E	2019E	2020E	2021E
매출액	172	464	797	822	1,442
매출원가	146	410	721	735	750
매출총이익	26	53	76	88	692
판매비및일반관리비	71	83	51	57	278
영업이익(보고)	-45	-30	25	31	414
영업이익(핵심)	-45	-30	25	31	414
영업외손익	-7	86	1	0	-4
이자수익	1	2	2	1	1
배당금수익	0	0	0	0	0
외화이익	2	4	4	4	0
이자비용	7	8	5	5	2
외환손실	2	1	1	1	0
관계기업지분법손익	0	0	0	0	0
투자및기타자산차분손익	0	0	0	0	0
금융상품평가및기타금융이익	0	0	0	0	0
기타	-1	89	0	0	-3
법인세차감전이익	-52	55	26	31	411
법인세비용	0	1	6	7	81
유효법인세율 (%)	-0.1%	2.6%	22.4%	22.1%	19.8%
당기순이익	-52	54	20	24	330
지배주주지분순이익(억원)	-48	56	20	24	331
EBITDA	-39	-15	33	39	424
현금순이익(Cash Earnings)	-46	69	28	32	339
수정당기순이익	-52	54	20	24	330
증감율(% YoY)					
매출액	-3.2	170.3	71.9	3.1	75.5
영업이익(보고)	-	-	흑전	21.0	1,258.5
영업이익(핵심)	-	-	흑전	21.0	1,258.5
EBITDA	-	-	흑전	17.5	989.1
지배주주지분 당기순이익	-	-	-64.0	20.0	1,273.4
EPS	-	-	-64.5	20.0	1,273.4
수정순이익	-	-	-62.8	19.9	1,265.6

현금흐름표

12월 결산, IFRS 연결	2017	2018E	2019E	2020E	2021E
영업활동현금흐름	-47	-20	-84	64	235
당기순이익	-52	54	20	24	330
감가상각비	4	4	4	4	4
무형자산상각비	2	11	4	4	5
외환손익	1	-3	-4	-4	0
자산처분손익	0	0	0	0	0
지분법손익	0	0	0	0	0
영업활동자산부채 증감	-13	-45	-107	37	-23
기타	12	-41	0	-1	-80
투자활동현금흐름	-165	-156	57	-8	-10
투자자산의 처분	-15	-154	59	-6	-8
유형자산의 처분	0	4	5	4	0
유형자산의 취득	-2	-2	-2	-2	-2
무형자산의 처분	-149	0	0	0	0
기타	1	0	0	0	0
재무활동현금흐름	223	196	95	0	0
단기차입금의 증가	0	40	0	0	0
장기차입금의 증가	126	0	0	0	0
자본의 증가	98	153	95	0	0
배당금지급	-1	0	0	0	0
기타	0	3	0	0	0
현금및현금성자산의순증가	11	19	68	56	225
기초현금및현금성자산	43	54	73	141	197
기밀현금및현금성자산	54	73	141	197	422
Gross Cash Flow	-33	24	24	27	259
Op Free Cash Flow	-203	-62	-77	73	316

재무상태표

12월 결산, IFRS 연결	2017	2018E	2019E	2020E	2021E
유동자산	126	451	396	438	911
현금및현금성자산	54	73	50	111	416
유동금융자산	23	43	24	29	26
매출채권및유동채권	30	251	266	235	352
재고자산	18	85	57	63	117
기타유동비금융자산	0	0	0	0	0
비유동자산	502	749	711	704	720
장기매출채권및기타비유동채권	2	12	19	17	30
투자자산	36	170	130	131	141
유형자산	93	91	89	87	86
무형자산	371	477	473	469	464
기타비유동자산	0	0	0	0	0
자산총계	627	1,200	1,107	1,141	1,631
유동부채	168	313	196	208	359
매입채무및기타유동채무	27	273	156	168	319
단기차입금	0	40	40	40	40
유동경기차입금	141	0	0	0	0
기타유동부채	0	0	0	0	0
비유동부채	19	26	30	28	38
장기매입채무및비유동채무	2	7	10	9	18
사채및장기차입금	0	0	0	0	0
기타비유동부채	17	20	20	20	20
부채총계	187	339	226	236	397
자본금	116	122	122	122	122
주식발행초과금	710	948	948	948	948
이익잉여금	-442	-386	-366	-342	-11
기타자본	0	47	47	47	47
자본주주지분자본총계	384	731	751	775	1,106
비자본주주지분자본총계	56	130	130	130	129
자본총계	440	861	881	905	1,235
순차입금	64	-76	-34	-100	-402
총차입금	141	40	40	40	40

투자지표

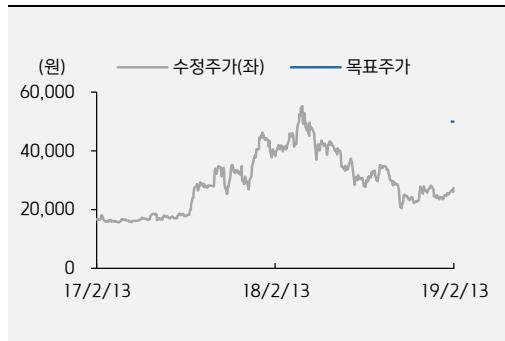
12월 결산, IFRS 연결	2017	2018E	2019E	2020E	2021E
주당지표(원)					
EPS	-210	231	82	98	1,351
BPS	1,662	2,985	3,067	3,165	4,516
주당EBITDA	-171	-63	135	159	1,729
CFPS	-202	286	114	132	1,383
DPS	0	0	0	0	0
주가배수(배)					
PER	-167.7	122.2	317.8	264.9	19.3
PBR	21.2	9.4	8.5	8.2	5.8
EV/EBITDA	-226.3	-409.5	180.0	151.5	13.2
PCFRR	-174.0	98.6	228.8	197.0	18.8
수익성(%)					
영업이익률(보고)	-26.2	-6.5	3.2	3.7	28.7
영업이익률(핵심)	-26.2	-6.5	3.2	3.7	28.7
EBITDA margin	-22.8	-3.3	4.2	4.7	29.4
순이익률	-30.4	11.7	2.5	2.9	22.9
자기자본이익률(ROE)	-12.9	8.3	2.3	2.7	30.8
투하자본이익률(ROIC)	-10.7	-5.8	4.1	4.8	53.0
안정성(%)					
부채비율	42.5	39.4	25.7	26.1	32.1
순차입금비율	14.6	-8.8	-3.8	-11.0	-32.6
이자보상배율(배)	-	-	5.3	6.3	207.6
활동성(배)					
매출채권회전율	6.2	3.3	3.1	3.3	4.9
재고자산회전율	9.6	9.0	11.3	13.7	16.0
매입채무회전율	6.3	3.1	3.7	5.1	5.9

투자의견변동내역(2개년)

종목명	일자	투자의견	목표주가	목표가격 대상 시점		과리율(%)
				평균 주가 대비	최고 주가 대비	
지트리비엔티 (115450)	2019/02/13	BUY(Initiate)	50,000원	6개월		

*주가는 수정주가를 기준으로 과리율을 산출하였음.

목표주가추이(2개년)



투자의견 및 적용기준

기업	적용기준(6개월)	업종	적용기준(6개월)
Buy(매수)	시장대비 +20% 이상 주가 상승 예상	Overweight (비중확대)	시장대비 +10% 이상 초과수익 예상
Outperform(시장수익률 상회)	시장대비 +10~+20% 주가 상승 예상	Neutral (중립)	시장대비 +10~-10% 변동 예상
Marketperform(시장수익률)	시장대비 +10~-10% 주가 변동 예상	Underweight (비중축소)	시장대비 -10% 이상 초과하락 예상
Underperform(시장수익률 하회)	시장대비 -10~-20% 주가 하락 예상		
Sell(매도)	시장대비 -20% 이하 주가 하락 예상		

투자등급 비율 통계 (2018/01/01~2018/12/31)

투자등급	건수	비율(%)
매수	181	96.28%
중립	6	3.19%
매도	1	0.53%